

Значение методов оценки функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий для принятия решения о коррекции дозы прямых оральных антикоагулянтов

Д.Н. Федорова, П.В. Лазарев

Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева Медицинский институт ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва

Для корреспонденции:
П.В. Лазарев. 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61. lazarev@pfur.ru

Цель. Оценить частоту нарушения функции почек и потенциальное влияние различных методов ее оценки на коррекцию дозы прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и острым коронарным синдромом или планируемым чрескожным коронарным вмешательством.

Материал и методы. В исследование включены 47 пациентов [возраст 74 (66;78) лет; 27 (58%) мужчин]. Для оценки функции почек применяли клиренс креатинина по Кокрофту-Голту (КлКр) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанную по формулам MDRD и СКД-EPI, в том числе с коррекцией по площади поверхности тела (ППТ). Были выделены категории пациентов с СКФ и КлКр >50 мл/мин, 30-50 мл/мин и <30 мл/мин. Несовпадение категорий расчетных значений КлКр и СКФ рассматривалось как потенциальная причина необоснованного снижения (при СКФ <КлКр) или увеличения (при СКФ >КлКр) дозы ПОАК.

Результаты. Хроническая болезнь почек была диагностирована у 28 (60%) пациентов, значения креатинина сыворотки составили 102,0 (87,8;117,3) мкмоль/л. При сравнении СКФ_{MDRD} и СКФ_{СКД-EPI} с КлКр несоответствие категорий снижения функции почек наблюдалось в 23,4% и 27,6% случаев, соответственно. Данные расхождения могли приводить как к необоснованному снижению (10,6% и 17,0%, соответственно), так и назначению избыточной дозы (12,8% и 10,6%, соответственно). Коррекция СКФ по ППТ не позволяет избежать расхождений в оценке функции почек в сторону ее занижения у 15,4% (для СКФ_{MDRD}) и 12,8% (для СКФ_{СКД-EPI}) пациентов.

Заключение. Использование формул СКФ вместо КлКр для оценки функции почек может сопровождаться ошибками при выборе дозы ПОАК у значительной доли пациентов и приводить к увеличению риска тромбозмболических

или геморрагических осложнений.

Ключевые слова. Фибрилляция предсердий, прямые пероральные антикоагулянты, хроническая болезнь почек.

В настоящее время для профилактики тромбозмболических осложнений фибрилляции предсердий (ФП) широко применяются прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) [1]. С учетом особенностей элиминации препаратов данной группы (выведение через почки до 80% дозы дабигатрана, 35% – ривароксабана и 27% – апиксабана) при наличии клинически значимого снижения функции почек рекомендована коррекция дозы с целью уменьшения риска кровотечений [2]. Вместе с тем, необоснованное снижение дозы приводит к повышению вероятности развития тромбозмболических осложнений.

Для оценки функции почек в клинической практике наиболее широкое распространение получили расчетные формулы клиренса креатинина по Кокрофту-Голту (КлКр) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). При этом для определения наличия и стадии хронической болезни почек (ХБП) используется СКФ_{СКД-EPI} [3], а в исследованиях большинства препаратов, в том числе ПОАК, применялся КлКр [4–6]. СКФ, в отличие от КлКр, может быть рассчитана без учета массы тела, что облегчает оценку этого показателя при выполнении лабораторных анализов. Одной из возможных причин выбора неправильной дозы ПОАК может быть использование формул СКФ для оценки функции почек [7–9].

Целью исследования было изучение частоты и тяжести нарушения функции почек среди пациентов с ФП и острым коро-

Для цитирования:
Федорова Д.Н., Лазарев П.В. Значение методов оценки функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий для принятия решения о коррекции дозы прямых оральных антикоагулянтов. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(3):21-24. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-21-24.

нарным синдромом или планируемым чрескожным коронарным вмешательством, а также определение потенциального влияния использования различных методов оценки функции почек на коррекцию дозы ПОАК.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали пациентов в возрасте старше 18 лет, госпитализированных с неклапанной ФП без тяжелой почечной недостаточности (КлКр >30 мл/мин), имеющих показания к приему антикоагулянтов (≥ 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) и соответствующих другим критериям включения в исследование Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS) [10].

Креатинин сыворотки (СКр) определяли в локальной лаборатории в день госпитализации. Для оценки функции почек применяли формулы КлКр и СКФ_{СКД-ЕП} и СКФ_{МДРД} [онлайн-калькулятор https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator].

Клиренс креатинина по Кокрофту-Голту (мл/мин) рассчитывали по формуле $([140 - \text{возраст}] \cdot \text{масса тела} [\text{кг}]) / (\text{СКр} [\text{мкмоль/л}] \cdot 0,85 \text{ для женщин})$. Для расчета СКФ (мл/мин/1,73 м²) использовали формулы СКФ_{МДРД} $(175 \cdot (\text{СКр} [\text{мкмоль/л}])^{-1,154} (\text{возраст})^{-0,203} \times 0,742 \text{ для женщин})$ и СКФ_{СКД-ЕП} $(141 \cdot \text{мин} (\text{СКр} [\text{мкмоль/л}]/\text{К}, 1)^{\alpha} \cdot \text{макс} (\text{СКр} [\text{мкмоль/л}]/\text{К}, 1)^{-1,209} \cdot 0,993^{\text{возраст} [\text{годы}]} \cdot [1,018 \text{ для женщин}])$, где К=0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, $\alpha = -0,329$ для женщин и $-0,411$ для мужчин, мин – минимальное значение СКр/К или 1, макс – максимальное значение СКр/К или 1. Также для формул СКФ дополнительно проводилась коррекция по площади поверхности тела (ППТ) путем умножения СКФ на ППТ с последующим делением на 1,73 м². ППТ рассчитывали по формуле $0,0007184 \cdot \text{рост}^{0,725} (\text{см}) \cdot \text{масса тела}^{0,425} (\text{кг})$.

Наличие и стадию ХБП оценивали по СКФ_{СКД-ЕП} [3]. Для сравнения методов оценки функции почек на предмет оценки показаний к коррекции дозы ПОАК были выделены категории пациентов с СКФ и КлКр >50 мл/мин, 30-50 мл/мин и <30 мл/мин. Несовпадение категорий расчетных значений КлКр и СКФ рассматривалось как потенциальная причина необоснованного снижения (при СКФ<КлКр) или увеличения (при СКФ>КлКр) дозы ПОАК.

Результаты

В исследование были включены 47 пациентов в возрасте 74 (66;78) лет, в том числе 27 (58%) мужчин. Медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4 (3;5). Тридцать девять (83%) больных были госпитализированы с острым коронарным синдромом, 47 (100%) – страдали гипертонической болезнью, 19 (40%) – сахарным диабетом 2 типа. ХБП была диагностирована у 28 (60%) пациентов, медиана СКр составила 102,0 (87,8;117,3) мкмоль/л.

При сравнении СКФ_{МДРД} с КлКр несоответствие результатов расчета наблюдалось в 23,4% случаев, что могло бы привести к необоснованному снижению дозы у 10,6% больных и к несоблюдению показаний по ее коррекции у 12,8% пациентов (табл. 1).

Аналогичные результаты были получены при сравнении СКФ_{СКД-ЕП} с КлКр (табл. 2): при использовании

ТАБЛИЦА 1. Распределение пациентов согласно результатам оценки функции почек с использованием СКФ_{МДРД} и КлКр

КлКр (мл/мин)	СКФ _{МДРД} (мл/мин/1,73 м ²)			Всего
	<30	30-50	>50	
<30	0	3*	0*	3 (6%)
30-50	0**	8	3*	11 (23%)
>50	0**	5**	28	33 (70%)
Всего	0 (0%)	16 (34%)	31 (66%)	47

Примечание: *потенциальное назначение неадекватно высокой дозы, **потенциальное необоснованное снижение дозы

ТАБЛИЦА 2. Распределение пациентов согласно результатам оценки функции почек с использованием СКФ_{СКД-ЕП} и КлКр

КлКр (мл/мин)	СКФ _{СКД-ЕП} (мл/мин/1,73 м ²)			Всего
	<30	30-50	>50	
<30	1	2*	0*	3 (6%)
30-50	1**	7	3*	11 (23%)
>50	0**	7**	26	33 (70%)
Всего	2 (4%)	16 (34%)	29 (62%)	47

Примечание: *потенциальное назначение неадекватно высокой дозы, **потенциальное необоснованное снижение дозы

ТАБЛИЦА 3. Распределение пациентов согласно результатам оценки функции почек с использованием СКФ_{МДРД} с коррекцией по ППТ и КлКр

КлКр (мл/мин)	СКФ _{МДРД} с корр. по ППТ (мл/мин)			Всего
	<30	30-50	>50	
<30	0	3*	0*	3 (8%)
30-50	0**	7	3*	10 (26%)
>50	0**	0**	26	26 (67%)
Всего	0 (0%)	10 (26%)	29 (74%)	39

Примечание: *потенциальное назначение неадекватно высокой дозы, **потенциальное необоснованное снижение дозы

ТАБЛИЦА 3. Распределение пациентов согласно результатам оценки функции почек с использованием СКФ_{СКД-ЕП} с коррекцией по ППТ и КлКр

КлКр (мл/мин)	СКФ _{СКД-ЕП} с корр. по ППТ (мл/мин)			Всего
	<30	30-50	>50	
<30	2	3*	0*	3 (8%)
30-50	0**	8	2*	10 (26%)
>50	0**	1**	25	26 (67%)
Всего	0 (0%)	12 (31%)	27 (69%)	39

Примечание: *потенциальное назначение неадекватно высокой дозы, **потенциальное необоснованное снижение дозы

формулы СКФ_{СКД-ЕП} неправильная доза ПОАК была бы назначена у 27,6% пациентов (17,0% – необоснованное снижение дозы, 10,6% – несоблюдение показаний к снижению дозы).

Коррекция СКФ по ППТ уменьшала вероятность потенциального выбора неправильной дозы ПОАК как при использовании формулы СКФ_{МДРД} (15,4%) (табл. 3), так и СКФ_{СКД-ЕП} (15,4%) (табл. 4). При этом возможность необоснованного снижения дозы была бы сведена к минимуму (0% и 2,6%, соответственно), одна-

ко неадекватно высокая доза по-прежнему могла быть назначена значительной части пациентов (15,4% и 12,8%, соответственно).

Обсуждение

Таким образом, использование формул СКФ_{MDRD} и СКФ_{CKD-EPI} при выборе дозы ПОАК может повлечь за собой как необоснованное снижение, так и назначение избыточной дозы препарата. Сходные выводы были сделаны по результатам исследования Andrade и соавт. (n=831), согласно которым применение формул СКФ_{MDRD} и СКФ_{CKD-EPI} у пациентов с ФП и СКФ_{CKD-EPI} <60 мл/мин/1,73 м² привело бы к неправильному назначению ПОАК в 36,2% и 35,8% случаев, соответственно [7]. При ретроспективном анализе исследования CHARM (n=2673) также отмечено несоответствие результатов оценки функции почек по различным формулам у больных с ФП и сердечной недостаточностью [8].

По-видимому, использование формул расчета СКФ может быть одной из основных причин неправильного назначения ПОАК пациентам с ФП в реальной практике. Так, по данным регистра ORBIT-AF II (n=7925), более чем у половины (57%) пациентов с ФП доза ПОАК была снижена необоснованно, а в 4% случаев показания к снижению дозы не соблюдались [11]. В ретроспективном когортном исследовании Jacobs и соавт. (n=3291) было показано, что 10,7% пациентов получали неадекватную дозу ПОАК, а в 14,1% случаев назначение ПОАК проводилось даже без оценки функции почек [12].

Коррекция по ППТ теоретически может привести к уменьшению частоты неправильных назначений, позволяя избежать необоснованного снижения дозы, однако ее применение не снижает вероятность выбора неадекватно высокой дозы препаратов.

Стоит отметить, что из настоящего исследования исключались пациенты с КлКр <30 мл/мин. Данная популяция представляет особый интерес, так как у таких больных от оценки функции почек зависит решение вопроса о возможности назначения ПОАК, т.е. отсутствия противопоказаний к их приему.

Заключение

Использование формул СКФ вместо КлКр может сопровождаться ошибками при выборе дозы ПОАК у значительной доли пациентов, что, в свою очередь, приведет к повышению вероятности развития как тромбозных осложнений, так и кровотечений.

Конфликт интересов: нет.

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–962.
2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330–93.
3. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2013;158(11):825–30.

4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–992.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–891.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;368(25):2355–65.
7. Andrade JG, Hawkins NM, Fordyce CB, et al. Variability in non-vitamin K antagonist oral anticoagulants dose adjustment in atrial fibrillation patients with renal dysfunction: the influence of renal function estimation formulae. *Can J Cardiol* 2018;34(8):1010–18.
8. Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. *Eur J Heart Fail* 2016;18(9):1162–71.
9. Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А. Нюансы антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий. *Кардиология* 2018;58(10):59–70. [Kobalava ZD, Shavarov AA. Nuances in anticoagulation treatment in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kardiologiya* 2018;58(10):59–70. (In Russ.)].
10. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J* 2018;200:17–23.
11. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7(4): pii: e007633.
12. Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, Tieleman RG, et al. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. *Neth Heart J* 2019 Apr 4. doi: 10.1007/s12471-019-1267-9. [Epub ahead of print].

The role of various methods of kidney function assessment in dosing of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients

D.N. Fedorova, P.V. Lazarev

Department of Internal Diseases, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Aim. To evaluate the frequency and severity of renal function impairment and the potential impact of using the most common estimates of renal function on the dosing of direct oral anticoagulants (DOACs) among patients with atrial fibrillation (AF) and acute coronary syndrome or a planned percutaneous coronary intervention.

Material and methods. The study included 47 patients [age 74 (66; 78) years; 27 (58%) male]. Creatinine clearance (CrCl) was calculated using Cockcroft-Gault equation, glomerular filtration rate (GFR) was estimated by MDRD and CKD-EPI equations. In addition, for the GFR formulas, body surface area (BSA) correction was used. All patients were stratified into categories of GFR and CrCl >50 ml/min, 30–50 ml/min and <30 ml/min. The mismatch between the calculated values of CrCl and GFR was considered as a potential cause of DOAC underdosing (with GFR < CrCl) or overdosing (with GFR > CrCl).

Results. Chronic kidney disease was diagnosed in 28 (60%) patients, the median serum creatinine was 102.0 (87.8; 117.3) μmol/L. The discrepancy between renal function categories assessed using GFR_{MDRD} and GFR_{CKD-EPI} when compared with CrCl was observed in 23.4% and 27.6% of the cases, respectively. These discrepancies could lead either to underdosing (10.6% and 17.0%, respectively) or overdosing (12.8% and 10.6%, respectively) of DOACs. BSA correction does not resolve the problem of underestimation of kidney

function in 15.4% (GFR_{MDRD}) and 12.8% ($GFR_{CKD-EPI}$) of patients.

Conclusion. Use of GFR estimate of kidney function instead of CrCl equation may lead to prescription of an inadequate dose of DOACs in a significant proportion of patients and, consequently, to an increased risk of thromboembolic or hemorrhagic events.

Key words. *Atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, chronic kidney disease.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: P.V. Lazarev. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Vavilova, 61, Moscow, 117292, Russia. lazarev@pfur.ru.

To cite: Fedorova DN, Lazarev PV. The role of various methods of kidney function assessment in dosing of oral anti-coagulants in atrial fibrillation patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(3): 21-24. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-21-24.